

Compuestos de origen marino con actividad antiinflamatoria

Marine compounds with antiinflammatory activity

Mirtha Llanio y Miguel D. Fernández

Dpto. de Bioactivos y Productos Naturales Marinos, Instituto de Oceanología CITMA. Cuba.

Resumen

Este trabajo es un resumen de los compuestos bioactivos marinos con actividad antiinflamatoria reportados en la literatura como introducción a las investigaciones realizadas en la búsqueda de esta propiedad en extractos obtenidos de organismos marinos de la plataforma cubana. También se estudian los efectos analgésicos y/o antioxidantes de algunas de estas sustancias.

Abstract

This paper is an abstract of marine bioactive compounds with antiinflammatory activity that has been reported like introduction to the research that has been done searching this property in extracts obtained from marine organisms from the cuban coast. It has studied the analgesic and/or antioxidant effects of some of this substances.

Palabras claves: antiinflamatorio, analgésico, antioxidante, compuestos marinos.

Key words: antiinflammatory, analgesic, antioxidant, marine compounds.

INTRODUCCION

Las especies marinas poseen un inmenso potencial como fuente de nuevos fármacos. En diferentes países como EE.UU, Japón, España, etc. Se han estudiado diversos compuestos obtenidos de organismos marinos como posibles agentes antiinflamatorios con estructuras diferentes a los fármacos conocidos hasta ahora y con diversos mecanismos de acción, especialmente promoviendo la inhibición de la fosfolipasa A_2 .

Se ha identificado un considerable número de compuestos marinos que son capaces de interactuar con enzimas involucradas en el proceso inflamatorio. La mayoría de los estímulos inflamatorios promueven la activación de la fosfolipasa A_2 , la cual actúa sobre los fosfolípidos de las membranas celulares y promueve la liberación del ácido araquidónico. Este ácido graso, una vez liberado puede ser transformado en mediadores inflamatorios fundamentalmente por dos vías: la 5-lipooxigenasa que forma los leucotrienos y la ciclooxigenasa que da lugar a las prostaglandinas (principalmente prostaglandina E_2), prostaciclina y tromboxanos (POTTS, FAULKNER & JACOBS, 1992; WYLIE, ERNST, GRACE & JACOBS, 1997).

Es por todo lo anterior que en el presente trabajo se ofrece una panorámica general de algunos de los antiinflamatorios marinos conocidos hasta ahora y los diferentes mecanismos de acción por los cuales los mismos pueden inhibir el proceso inflamatorio.

En la figura 1 se señalan los diferentes antiinflamatorios según el efecto que ejercen y los grupos de organismos de donde fueron aislados. Como se aprecia la mayoría de estos compuestos intervienen en varios mecanismos del proceso inflamatorio, o sea, en diferentes pasos que comprenden desde impedir la liberación del ácido araquidónico al inhibir la fosfolipasa A₂, pasando por los efectos en las vías ciclooxigenasa y lipooxigenasa hasta inhibir la liberación de prostaglandinas y leucotrienos.

Por otra parte resulta interesante que la mayoría de los compuestos se han obtenido a partir de esponjas, aunque no se ha precisado si estas sustancias se encuentran en el organismo o en los simbiotes que pueden habitar en las mismas.

Para avanzar en el conocimiento de los efectos de los antiinflamatorios de origen marino tomaremos como ejemplo el Manoalido que fue el primer compuesto descubierto en 1980.

El Manoalido fue aislado por DE SILVA Y SCHEUER (1980) a partir de la esponja *Luf-fariella variabilis*. Es un sesterterpeno con potente actividad analgésica y antiinflamato-

EFEECTO	COMPUESTO	ORGANISMO
Inhibidores de fosfolipasa A₂	Manoalido	<i>Lufariella variabilis</i>
	Luffariellolido	<i>Lufariella variabilis</i>
	Secomanoalido	<i>Lufariella variabilis</i>
	Luffariellinas	<i>Lufariella variabilis</i>
	Escalaradial	<i>Cacospongia mollior</i>
	Variabilin	<i>Hemimycale columela</i>
	Ircinin	<i>Ircinia oros</i>
	Cacospongionolidos	<i>Fasciospongia cavernosa</i>
	Acido furanoico	<i>Sinularia sp.</i>
Epitaondiol	<i>Styopodium flabelliforme</i>	
Inhibidores de la formación y/o liberación de Prostaglandinas	Manoalido	<i>Lufariella variabilis</i>
	Escalaradial	<i>Cacospongia mollior</i>
	Avarol	<i>Dysidea avara</i>
	Pseudoterosinas	<i>Pseudoteregorgia bipinata</i>
	Epitaondiol	<i>Styopodium flabelliforme</i>
	Pacifenol	<i>Laurencia claviformis</i>
Inhibidores de la formación y/o liberación de Leucotrienos	Manoalido	<i>Lufariella variabilis</i>
	Avarona	<i>Dysidea avara</i>
	Escalaradial	<i>Cacospongia mollior</i>
	Pseudoterosinas	<i>Pseudoteregorgia bipinata</i>
	Fuscoso	<i>Eunicea fusca</i>
	Epitondiol	<i>Styopodium flabelliforme</i>
	Pacifenol	<i>Laurencia claviformis</i>
Regulación de especies reactivas de oxígeno	Manoalido	<i>Lufariella variabilis</i>
	Variabilin	<i>Hemimycale columela</i>
	Escalaradial	<i>Cacospongia mollior</i>
	Avarol	<i>Dysidea avara</i>
	Pacifenol	<i>Laurencia claviformis</i>

Figura 1. Antiinflamatorios marinos.

Figure 1. Marine antiinflammatories.

ria. De esa esponja también se han aislado (POTTS *et al.*, 1992) un grupo de análogos del Manoalido entre los que se encuentran:

- Luffariellolido, Secomanoalido, Luffariellinas y Luffoldo (POTTS *et al.*, 1992).

La evaluación preliminar del Manoalido reveló que inhibía el edema de la oreja inducido por PMA de manera muy potente y no inhibía el edema de la oreja inducido por ácido araquidónico. Esto sugirió que podía actuar en la síntesis de prostaglandinas en la vía ciclooxigenasa, posiblemente inhibiendo la fosfolipasa A₂ (DE FREITAS, BLANKEMEIER & JACOBS, 1984; MAYER, GLASER & JACOBS, 1988; JACOBSON, MARSHALL, SUNF & JACOBS, 1990).

Al evaluar este compuesto frente a la enzima fosfolipasa A₂ de diferentes orígenes se encontró que inhibía irreversiblemente o de forma muy potente las de veneno de abeja y de serpiente cascabel, la purificada de líquido sinovial humano, de disco intervertebral herniado, etc. todas las cuales tienen la característica de ser fosfolipasas secretorias. En otras fosfolipasas A₂ presentes en células de mamíferos, cerebro de ratas, etc. también el manoalido ha mostrado tener actividad inhibitoria (SORIENTE, DE ROSA, SCETTRI, SODANO, TERCENIO, PAYA & ALCARAZ, 1999). Algunos análogos como las luffariellinas y el secomanoalido presentan efectos similares. La fosfolipasa C presente en útero de cobaya también es inhibida irreversiblemente por el manoalido (BENNETT, MONG, CLARK, KRUSE, & CROOKE, 1987).

Inhibición de fosfolipasa A₂	Veneno de cobra
	Veneno de cascabel
	Veneno de abeja
	β-bungarotoxina
	<i>Naja naja</i>
	Pancreática
	Fluido sinovial humano Cerebro de ratas
Inhibición de fosfolipasa C	Citosólica de útero de cobaya
Movilización de calcio	Reduce el calcio libre citosólico en PMN humanos
	Inhibe la entrada y liberación de los almacenes intracelulares
	Bloquea los canales de calcio de membranas plasmáticas activados por hormonas y por voltaje
Funciones en los leucocitos	Inhibe la liberación de ácido araquidónico
	Inhibe la adhesión por disminución de MAC-1
	Inhibe la liberación de IL-1β y TNFα
	Disminuye la liberación de leucotrienos y factor activante de plaquetas
	Disminuye la producción de PGE ₂
	Disminuye la expresión de COX-2
	Inhibe la actividad de la 5-LO Inhibe la generación de superóxido
Actividad analgésica	Inhibe las contorsiones inducidas por zimosan y por fenil quinona

Figura 2. Manoalido.

Figure 2. Manoalide

Este compuesto también reduce los niveles de calcio, específicamente el incremento del calcio libre citosólico en leucocitos polimorfonucleares humanos. Es un inhibidor de los canales de calcio en forma independiente de sus efectos en la actividad sobre la fosfolipasa C (WHEELER, SACHS, DE VRIES, GOODRUM, WOLDEMUSSE & MUALLEM, 1987; POTTS *et al.*, 1992).

El manoalido inhibe la liberación de ácido araquidónico en los neutrófilos humanos estimulados por A23187 y la desgranulación de los gránulos. También afecta en los leucocitos la adhesión con una disminución en la expresión de MAC-1. La inhibición de la adhesión también ha sido demostrada en monocitos humanos, así como su migración inducida por diferentes compuestos. Inhibe la liberación de IL-1 β y TNF α de monocitos humanos estimulados por liposacáridos. Disminuye la liberación de leucotrienos y factor activante de plaquetas (PAF) y la producción de prostaglandina E₂ en diferentes modelos. En monocitos humanos el manoalido disminuye la producción de prostaglandina E₂, así como la expresión de ciclooxigenasa-2, un efecto que puede no estar relacionado con su modulación de la síntesis de mediadores lipídicos. Tiene un efecto inhibitorio directo en la actividad de la 5-lipooxigenasa en algunos modelos (SORIENTE *et al.*, 1999).

Además el manoalido inhibe potentemente la generación de superóxido de polimorfonucleares de rata estimulados con PMA (MAYER & SPITZER, 1993).

Por último este compuesto inhibe las contorsiones inducidas por zimosan, mostrando en este modelo su actividad analgésica (MAYER, 1988).

Por todo lo anterior en nuestro laboratorio decidimos evaluar un grupo de extractos de algas, esponjas y celenterados de nuestras costas mediante diferentes modelos farmacológicos con el objetivo de demostrar si existe acción antiinflamatoria-analgésica y antioxidante en los mismos y estudiar sobre qué posibles vías del proceso actúan.

Algunos de los resultados obtenidos aparecen en otros artículos de este número.

BIBLIOGRAFIA

- BENNETTS, C. F., MONG, S., CLARK, M. A., KRUSE, L. Y., & CROOKE, S. T. 1987. Differential effects of manoalide on secreted and intracellular phospholipases. *Biochem. Pharmacol.* 36, 733.
- DE FREITAS, J. C., BLANKEMEIER, L. A. & JACOBS, R. S. 1984. *In vitro* inactivation of the neurotoxic action of B-bungarotoxin by the marine natural product manoalide. *Experientia.* 40, 864.
- DE SILVA, E. D. & SCHEUER, P. J. 1980. Manoalide, an antibiotic sesterterpenoid from the marine sponge *Luf-fariella variabilis*. *Tetrahedron Lett.* 21, 1611-1614.
- JACOBSON, P.B., MARSHALL, L. A., SUNF, A., & JACOBS, R. S. 1990. Inactivation of human synovial fluid phospholipase A₂ by the marine natural product manoalide. *Biochem. Pharmacol.* 39, 1557-1564.
- MAYER, A. M. S., GLASER, K. B., & JACOBS, R. S. 1988. Regulation of eicosanoid biosynthesis *in vitro* and *in vivo* by the marine natural product manoalide: a potent inactivator of venom phospholipases. *J. Pharmacol: Exp. Ther.* 244, 871-878.
- MAYER, A.M.S. & SPITZER, J.A. 1993. Modulation of superoxide anion generation by Manoalide, arachidonic acid and staurosporine in liver infiltrated neutrophils in a rat model of endotoxemia. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 267 (1), 400-409.
- POTTS, B. C. M., FAULKNER, D. J. & JACOBS, R.S. 1992. Phospholipase A₂ inhibitors from marine organisms. *J. Natl. Products.* 55(12), 1701-1717.
- SORIENTE, A., DE ROSA, M., SCETTRI, A., SODANO, G., TERCENIO, M.C. PAYA, M. & ALCARAZ, M.J. 1999. *Manoalide*. *Curr. Med. Chem.* 6, 415-431.
- WHEELER, L. A., SACHS, G., DE VRIES, G., GOODRUM, D., WOLDEMUSSE, E., & MUALLEM, S. 1987. Manoalide, a natural sesterpenoid that inhibits calcium channels. *J. Biol. Chem.* 262, 6531-6538.
- WYLIE, B. J., ERNST, N. B., GRACE, K. J., & JACOBS, R. S. 1997. *Marine natural products as phospholipase A₂ inhibitors*. In: Phospholipasa A₂: basic and clinical aspects in inflammatory diseases. Edited by W. Uhl, T. J. Nevalainen, M. W. Büchler, *Prog. Surg. Basel, Karger*, Vol. 24, 146-152.